



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2005

Familiäre Kavernome des Zentralnervensystems : Eine klinische und genetische Studie an 15 deutsche Familien

Siegel, A M ; et al

Abstract: 1928 beschrieb Hugo Friedrich Kufs erstmalig eine Familie mit zerebralen, retinalen und kutanen Kavernomen. Mittlerweile wurden über 300 weitere Familien beschrieben. Ebenfalls wurden drei Genloci 7q21-q22 (mit dem Gen CCM1), 7p15-p13 (Gen CCM2) und 3q25.2-q27 (Gen CCM3) beschrieben, in denen Mutationen zu Kavernomen führen. Das Genprodukt von CCM1 ist das Protein Krit1 (Krev Interaction Trapped 1), das über verschiedene Mechanismen mit der Angiogenese interagiert. Das neu entdeckte CCM2-Gen enkodiert ein Protein, das möglicherweise eine dem Krit1 ähnliche Funktion in der Regulation der Angiogenese hat. Das CCM3-Gen wurde noch nicht beschrieben. In dieser Arbeit werden sowohl die klinischen und genetischen Befunde bei 15 deutschen Familien beschrieben

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1779-3>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156353>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Siegel, A M; et al (2005). Familiäre Kavernome des Zentralnervensystems : Eine klinische und genetische Studie an 15 deutsche Familien. *Der Nervenarzt*, 76(2):175-180.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1779-3>

A. M. Siegel¹ · H. Bertalanffy² · J. J. Dichgans³ · C. E. Elger⁴ · H. Hopf⁵ · N. Hopf⁶
 M. Keidel⁷ · A. Kleider⁸ · G. Nowak⁹ · R. A. Pfeiffer¹⁰ · J. Schramm¹¹ · S. Spuck⁹
 H. Stefan¹² · U. Sure² · C. R. Baumann¹ · G. A. Rouleau¹³ · D. J. Verlaan¹³
 E. Andermann¹⁴ · F. Andermann¹⁵

¹ Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich · ² Neurochirurgische Universitätsklinik, Universität Marburg · ³ Neurologische Universitätsklinik, Universität Tübingen
⁴ Universitätsklinik für Epileptologie, Universität Bonn · ⁵ Neurologische Universitätsklinik, Universität Mainz · ⁶ Neurochirurgische Klinik, Katharinenhospital Stuttgart
⁷ Neurologische Universitätsklinik, Universität Essen · ⁸ Neurologische Praxis, Darmstadt
⁹ Neurochirurgische Universitätsklinik, Universität Lübeck · ¹⁰ Institut für Humangenetik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg · ¹¹ Neurochirurgische Universitätsklinik, Universität Bonn · ¹² Neurologische Universitätsklinik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg · ¹³ Centre for Research in Neuroscience, McGill University, Montreal, Kanada · ¹⁴ Department of Neurogenetics, Montreal Neurological Hospital and Institute, Montreal, Kanada · ¹⁵ Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Hospital and Institute, Montreal, Kanada

Familiäre Kavernome des Zentralnervensystems

Eine klinische und genetische Studie an 15 deutsche Familien

Kavernöse Angiome (auch Kavernome oder kavernöse Malformationen genannt) zählt man neben den venösen Angiomen, den kapillären Telangiectasien und den arteriovenösen Malformationen zu den vaskulären Missbildungen [30]. Seit ihrer Erstbeschreibung durch Luschka im Jahre 1854 [22] änderte sich die pathologische Definition der Kavernome mehrfach. Entsprechend den heutigen Diagnosekriterien werden sie als gut begrenzte, maulbeerartige Läsionen definiert. Die Gefäßwand besteht charakteristischerweise nur aus einer Endothelzellschicht. Das Fehlen von Hirngewebe zwischen den einzelnen Gefäßsinus gilt als *conditio sine qua non* für die Diagnose [25, 37].

Kavernome kommen ubiquitär vor, wobei Prädispositionsorgane Haut, Leber, Retina, Orbita, Knochen und des zentralen Nervensystems (ZNS) sind. Die Prävalenz von Kavernomen im ZNS liegt in großen autopsischen Serien zwischen 0,3%

und 0,53% [24, 25] und in neuroradiologischen Serien zwischen 0,4% und 0,9% [6, 29, 31]. Kavernome des ZNS finden sich sowohl als singuläre als auch multiple Läsionen (■ **Abb. 1**), die in ihrer Größe von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern reichen können [1]. Obwohl Kavernome des Gehirnes häufig asymptomatisch bleiben, können sie sich mit epileptischen Anfällen, Makroblutungen, fokalen neurologischen Ausfällen oder Kopfschmerzen manifestieren [26, 35].

Über den Entstehungsmechanismus von Kavernomen ist immer noch wenig bekannt. Eine kongenitale Störung der vaskulären Ontogenese, das heißt eine Störung der mesodermalen Differenzierung zwischen der 3. und 8. Gestationswoche, wird als mögliche Ursache diskutiert [17]. Eine postnatale Entstehung konnte aber auch nachgewiesen werden. So kann eine Bestrahlung des Gehirnes, insbesondere bei Kindern, die Bildung von Kavernomen zur Folge haben

[7]. Kernspintomographische Verlaufsstudien haben zudem auch eine *De-novo-Entstehung* von Kavernomen bei nicht bestrahlten Patienten gezeigt [2, 45]. Zudem ist ein familiär gehäuftes Vorkommen von Kavernomen bekannt. Hugo Friedrich Kufs beschrieb 1928 eine Familie, bei der er eine „heredofamiliäre Angiomatose“ des Gehirnes fand [18]. Er berichtete über einen 81-jährigen Mann, dessen Autopsie multiple zerebrale und hepatische Kavernome zeigte. Die Tochter dieses Patienten erlitt mit 17 Jahren eine „Apoplexia pontis“, die mit einem rechtsseitigen sensomotorischen Hemisyndrom einherging. Obwohl bei der Tochter die Diagnose „Kavernome“ nicht autopsisch gesichert war, gilt Kufs als Erstbeschreiber dieser hereditären Entität (OMIM 116860), da er den wahrscheinlichen gemeinsamen pathologischen Hintergrund erkannte. Seit der durch Kufs beschriebenen Familie wurden weltweit über 300 weitere Familien identifiziert.

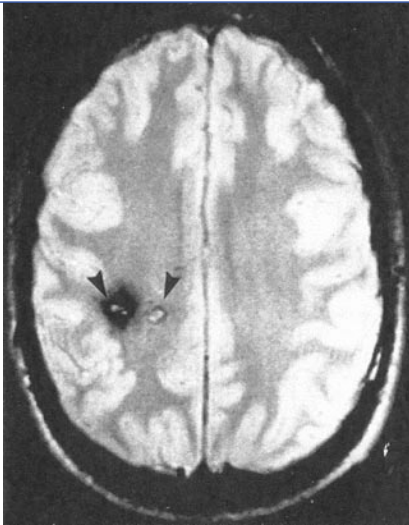


Abb. 1 ▲ Magnetresonanztomographie eines Kavernomträgers mit multiplen Kavernomen (mit Genehmigung aus [41])

In dieser Arbeit stellen wir sowohl klinische als auch genetische Aspekte bei 15 deutschen Familien mit hereditären Kavernomen des Zentralnervensystems vor.

Patienten und Methode

Im Rahmen der „International Familial Cavernous Angioma Study“ (IFCAS) wurde bei den neurologischen und neurochirurgischen Kliniken an 20 deutschen Universitäten angefragt, ob sie Familien mit hereditären Kavernomen des Zentralnervensystems betreuen. Diese Umfrage ergab an 8 Universitäten 14 Familien. Eine weitere Familie konnte später aus einer neurologischen Praxis rekrutiert werden. Als Einschlusskriterium galt der histopathologische Nachweis einer kavernösen Malformation bei mindestens 2 Familienmitgliedern.

Die klinische Symptomatik aller Individuen wurde analysiert und, wo erhältlich, die molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Zur Methodik der genetischen Untersuchungen verweisen wir auf frühere Arbeiten [5, 9, 21, 41–44]. Bei konsekutiv betroffenen Generationen mit symptomatischen Kavernomträgern, wurde das Phänomen der Antizipation im Sinne (a) eines früheren Erkrankungsalters bei nachfolgenden betroffenen Generationen und (b) einer Zunahme der Kavernome in späteren Generationen untersucht [34–36]. Das Manifestationsalter der älteren Generation wurde mit dem demje-

nigen der jüngeren Generation über die Gesamtgruppe als auch paarweise verglichen. Wo möglich, wurden auch asymptomatische Angehörige magnetresonanztomographisch untersucht.

Ergebnisse

Demographische Daten

Die Stammbäume der 15 Familien sind in **Abb. 2** abgebildet. Bei den Familien konnten 50 Individuen (23 männlich, 27 weiblich) mit zerebralen Kavernomen identifiziert werden (**Abb. 1**). Pro Familie waren zwischen 1 und 3 Generationen betroffen. Bei 46 Individuen (92%) fanden sich multiple Kavernome (zwischen 2 und 95 Läsionen), währenddessen 4 (8%) ein solitäres Kavernom aufwiesen.

Klinische Manifestation

Von den 50 Kavernomträgern waren 34 klinisch symptomatisch: 19 (56%) litten an Epilepsie (bei 17 als alleiniges Symptom und bei 2 zusammen mit einer späteren Hirnblutung), 9 (26%) hatten eine klinisch signifikante Hirnblutung (2 davon mit vorgängiger Epilepsie), 4 (12%) beklagten chronische Kopfschmerzattacken und 3 (9%) zeigten fokale neurologische Defizite. Das durchschnittliche Erkrankungsalter war 25,4 Jahre, wobei epileptische Anfälle durchschnittlich am frühesten und Hirnblutungen am spätesten begannen (23,2 bzw. 29,2 Jahre). Die restlichen 16 Individuen waren bei neuroradiologisch nachgewiesenen Kavernomen asymptomatisch. Bei diesen 16 Kavernomträgern wurde das Kavernom im Rahmen einer familiären Abklärung diagnostiziert.

Antizipation

Bei 6 Familien zeigten sich 9 Eltern-Kind-Paare, die beide an Kavernomen litten. Bei allen 9 Paaren zeigten die Kavernomträger der jüngeren Generation gegenüber der 1. Generation ein früheres Erkrankungsalter. Durchschnittliche war das Alter bei klinischer Erstmanifestation in der 1. Generation 32,2 Jahre gegenüber 22,2 Jahre in der 2. Generation. Der Vergleich der Kavernomanzahl (als 2. Kriterium für Antizipation) ergab keinen signifikanten Unter-

schied zwischen der 1. und der jüngeren Generation.

Genetische Befunde

Bei 5 Familien konnte eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. Bei 4 Familien fanden sich Gendefekte im CCM1: in je einer Familie eine Deletion (1813delT bzw. 2042delTT), die jeweils einen frühzeitigen Kodonstopp verursachen; in einer 3. Familie eine Transition (1611T→A) und in der 4. Familie eine Transversion (1890G→A), welche beide zu Nonsense-Mutationen führen. Eine der Familien zeigte eine Nonsense-Mutation bei Aminosäure 19 (Arg19stop) im Exon 2 des CCM2-Genes.

Diskussion

Prävalenz familiärer Kavernome

Trotz der zunehmenden Anzahl beschriebener Familien mit hereditärer Kavernomatose ist die Prävalenz dieser Entität weiterhin unbekannt: Während eine Literaturübersicht von 1998 bereits 109 Familien beschrieb, kamen seither mehr als 200 weitere Familien dazu [34–36]. In seiner Studie postulierte Rigamonti et al., dass bis zu 50% aller Kavernomträger die familiäre Form aufweisen sollen [28]. Diese Zahl dürfte aber wohl zu hoch sein, da sie zum einen nicht auf einer systematischen Untersuchung beruhen, und zum anderen schloss die Studie nur Familien amerikanischen-mexikanischen Ursprungs, bei denen die hereditäre Form gehäuft vorzukommen scheint, ein. In einer eigenen Studie untersuchten wir kürzlich die Häufigkeit des kavernomverursachenden Gens CCM1 (s. unten) bei Individuen mit solitären oder multiplen Kavernomen und negativer Familienanamnese für Kavernome. Dabei zeigte sich, dass 29% der multiplen Läsionen trotz negativer Familienanamnese hereditär waren, währenddessen keine der solitären Kavernome familiär waren [43].

Klinik

Klinisch manifestieren sich hereditäre Kavernome gleich wie die sporadische Form. In der aktuellen Serie waren 32% der Kavernomträger asymptomatisch.

Dies entspricht einer großen Zusammenstellung von 109 Familien mit 379 Kavernomträgern wovon 91 (24%) asymptomatisch waren [34]. Von den 34 symptomatischen Individuen der 15 Familien litten 56% an Epilepsie, 26% an Hirnblutungen, 12% an chronischen Kopfschmerzen und 9% an fokalen neurologischen Defiziten. Dies ist vergleichbar mit unserer früheren Literaturübersicht mit 288 symptomatischen Individuen, bei denen 162 (43%) epileptische Anfälle, 108 (28%) klinisch signifikante Blutungen, 88 (23%) chronische Kopfschmerzen und 56 (15%) fokale neurologische Defizite hatten [35]. Andere Studien zeigten ähnliche Verteilungen der Symptome, wenn auch der Anteil an asymptomatischen Kavernomträger leicht variierte. Das durchschnittliche Erkrankungsalters bei Kavernomträgern liegt – wie in dieser Serie mit 25,2 Jahren – zwischen der 2. und 4. Lebensdekade. So erkrankten in einer Studie 9% vor dem 10. Lebensjahr, 72% zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr, und 19% über dem 40. Lebensjahr [13].

Genetik

Einer der ersten klinisch-genetischen Arbeiten zeigte bei einer großen amerikanisch-mexikanischen Familie mit hereditären Kavernomen einen autosomal-dominanten Vererbungsgang [15]. Die erste genetisch wegweisende Arbeit erfolgte dann 1995 durch Dubovsky et al., welche eine Kopplung zwischen Kavernomen und Markern auf Chromosom 7q (7q11-22) fanden. Nachfolgende Studien bestätigten diesen Befund, und es wurde eine homogene Vererbung vermutet [8, 11, 23, 27]. Günel et al. zeigten jedoch, dass familiäre Kavernome einem hetererogenen Vererbungsgang unterliegen, was mit der Identifizierung zweier neuer Genloci (auf Chromosom 3p und 7p) bestätigt wurde [4, 9, 14, 38]. Die Penetranz bei familiären Kavernomen ist altersabhängig und im Maximum 75% [13].

Von den 3 bisher identifizierten Genloci wurde 1999 das zu Kavernomen führende Gen auf Chromosom 7q (auch CCM1 genannt) geklont [20, 32]. Andere Arbeitsgruppen konnten das Gen CCM1 bestätigen, und es fanden sich nachfolgend mehrere Genmutationen [5, 9, 38, 47].

Nervenarzt 2005 · 76:175–180
DOI 10.1007/s00115-004-1779-3
© Springer Medizin Verlag 2004

A. M. Siegel · H. Bertalanffy · J. J. Dichgans · C. E. Elger · H. Hopf · N. Hopf · M. Keidel
A. Kleider · G. Nowak · R. A. Pfeiffer · J. Schramm · S. Spuck · H. Stefan · U. Sure
C. R. Baumann · G. A. Rouleau · D. J. Verlaan · E. Andermann · F. Andermann

Familiäre Kavernome des Zentralnervensystems. Eine klinische und genetische Studie an 15 deutsche Familien

Zusammenfassung

1928 beschrieb Hugo Friedrich Kufs erstmalig eine Familie mit zerebralen, retinalen und kutanen Kavernomen. Mittlerweile wurden über 300 weitere Familien beschrieben. Ebenfalls wurden drei Genloci 7q21-q22 (mit dem Gen CCM1), 7p15-p13 (Gen CCM2) und 3q25.2-q27 (Gen CCM3) beschrieben, in denen Mutationen zu Kavernomen führen. Das Genprodukt von CCM1 ist das Protein Krit1 (Krev Interaction Trapped 1), das über verschiedene Mechanismen mit der Angiogenese interagiert.

Das neu entdeckte CCM2-Gen enkodiert ein Protein, das möglicherweise eine dem Krit1 ähnliche Funktion in der Regulation der Angiogenese hat. Das CCM3-Gen wurde noch nicht beschrieben. In dieser Arbeit werden sowohl die klinischen und genetischen Befunde bei 15 deutschen Familien beschrieben.

Schlüsselwörter

Kavernome · Familiäre Kavernome · Genetik · CCM1 · CCM2

Familial cavernous malformations of the central nervous system. A clinical and genetic study of 15 German families

Summary

In 1928, Hugo Friedrich Kufs reported on a family with cerebral, retinal, and cutaneous cavernous malformations. Since then, more than 300 families with inherited cavernous malformations have been reported. Genetic studies showed three loci, on chromosomes 7q21-q22 (with the gene CCM1), 7p15-p13 (CCM2), and 3q25.2-q27 (CCM3). The gene product of CCM1 is Krit 1 (Krev interaction trapped 1), a protein interacting with angiogenesis by various mechanisms.

Recently, CCM2 has also been identified; its product is a protein which might have a function similar to that of Krit 1. However, the CCM3 gene has still not been found. In this study, we present clinical and genetic findings on 15 German families.

Keywords

Cavernous malformations · Familial cavernous malformations · Genetics · CCM1 · CCM2

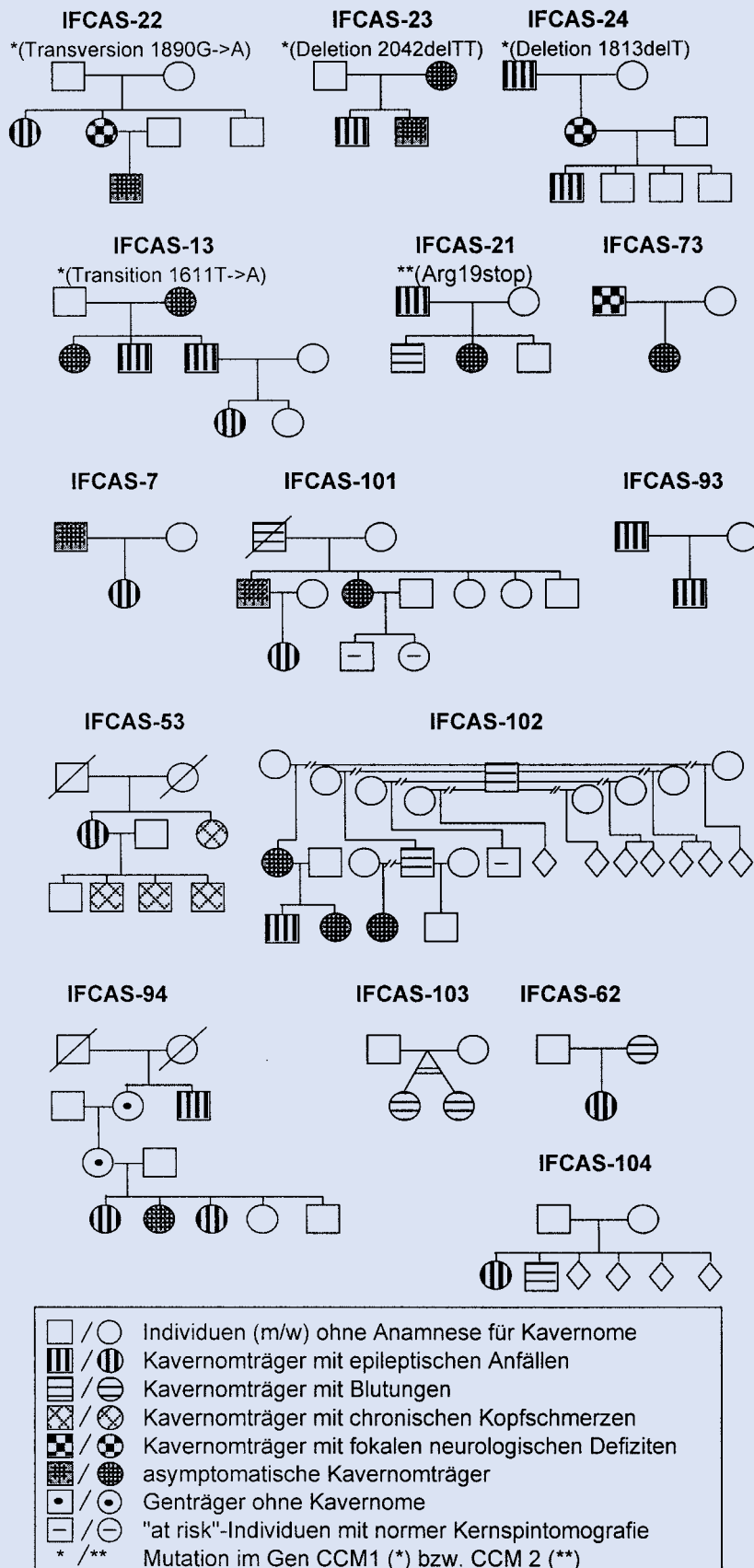


Abb. 2 ▲ Stammbäume der 15 Familien mit autosomal-dominant vererbten Kavernomen. In Klammern wurden, wo verfügbar, die Mutationen angegeben

CCM1

Vierzig Prozent der hereditären Kavernomträger weisen einen Defekt im CCM1 auf dem Chromosom 7q21.2 auf. Unter Familien amerikanisch-mexikanischen Ursprungs gibt es Hinweise für eine „founder mutation“ des CCM1-Genes [13]. Das Gen CCM1 encodiert das 736 Aminosäurenprotein *Krev Interaction Trapped 1* (Krit1) das 4 Ankyrin repeats, eine C-terminale FERM-Domäne (Band 4.1, ezrin, radixin, moesin) [33, 41] und ein NPXY-Motiv (Asn-Pro-X-Tyr) enthält. Diese Kombination von Ankyrin-FERM-Domänen wurde bisher in keinem anderen Protein gefunden. Die Ankyrin repeats interagieren wahrscheinlich mit Krev-1/rap1a, einem Vertreter der RAS Familie der GTPasen [33]. Die FERM-Domäne der Erzin/Radixin/Moesin-Protein-Familie ist möglicherweise bei der Regulation der Interaktion zwischen Zytoskelet und Plasmamembran beteiligt. Das NPXY-Motiv interagiert mit dem „integrin cytoplasmic domain-associated protein 1“ (icap1α), ein Phosphotyrosin-bindende (PTB)-Domäne-enhaltendes Protein, das auch an die β₁ integrin cytoplasmic domain bindet [3, 48]. Das Protein icap1α spielt eine wichtige Rolle bei der β₁-abhängigen Angiogenese [46]. Daneben erwies sich Krit1 als mikrotubuliassoziiertes Protein, welches für die Form und Funktion der Endothelzelle erforderlich ist [12].

In einer kürzlichen eigenen Übersichtsarbeit konnten 42 Krit1-Mutationen gezeigt werden. Dabei handelte es sich bei 50% der Mutationen um „frameshifts“, bei 24% um „nonsense mutations“, 19% um „invariant splice junctions“, 5% um „missense mutations“ und bei 2% um eine 84-bp-Deletion [41]. Die bisher entdeckten Mutationen im CCM1 führen alle zu einem Proteindefekt, dadurch zu einer „loss of function“ und möglicherweise zu einer RAS-abhängigen Tumorprogression [41, 42]. Ein solches tumorähnliches Wachstum der Kavernome konnte mit immunohistochemischen Studien nachgewiesen werden [39, 40].

CCM2

Bei 13–20% der Individuen mit familiären Kavernomen findet sich der Gendefekt im CCM2 auf Chromosom 7p13-p152 [4,

44]. Das CCM2-Gen wurde kürzlich als MGC4607 beschrieben und dessen Genprodukt „Malcavernin“ genannt [21]. Das CCM2 (MGC4607) enkodiert, ähnlich zum KRIT1-bindenden Partner icap1 α , ein Protein mit einer phosphotyrosinbindenden Domäne. Wie das Protein Malcavernin genau funktioniert, ist weiterhin unklar.

CCM3

Das dritte kavernomeverursachende Gen CCM3 verursacht ca. 40% der hereditären Kavernome [4]. Obwohl der Genloкус für CCM3 auf dem Chromosom 3q25.2-q27 festgelegt werden konnte, ist sowohl das Gen als auch dessen Produkt noch unbekannt.

Antizipation

Unter dem Begriff der Antizipation bei vererbten Krankheiten versteht man das frühere Erkrankungsalter in der nachfolgenden Generation und/oder die Zunahme der Schwere der Erkrankung [10]. In einer früheren eigenen Studie konnten wir bei 55 Familien mit familiären Kavernomen das Phänomen der Antizipation nachweisen [35]. Dabei manifestierten sich die Kavernome in den nachfolgenden Generationen früher als bei den älteren Generationen. So verringerte sich das Alter bei Symptombeginn von der 1. zur 2. Generation von 31,6 Jahren auf 17,8 Jahre und von der 2. zur 3. Generation von 17,8 Jahren auf 6,7 Jahre [35, 36]. In dieser Studie zeigte sich bei der nachfolgenden Generation ebenfalls ein früheres Auftreten der klinischen Symptomatik als in der älteren Generation (32,2 Jahre gegenüber 22,2 Jahre).

Obwohl diese Studie frühere Arbeiten bestätigt, bleibt die Ursache des Phänomens der Antizipation bei familiären Kavernomen unklar. Aufgrund der bisherigen molekulargenetischen Befunde scheinen zugrunde liegende triplet repeats – wie sie bei anderen neurologischen Krankheiten mit Antizipation (z. B. Chorea Huntington) vorkommen – nicht vorzuliegen. Eine mögliche Erklärung ist hingegen sicherlich die bei nachfolgenden Generationen erhöhte Achtsamkeit und somit frühere Diagnose. Inwieweit auch eine Antizipation hinsichtlich der Schwere der Erkrankung vorliegt ist kontrovers. So ist zu diskutieren,

Tabelle 1

Wichtigste Daten und Merkmale zu familiären Kavernomen

Erstbeschreibung	1928 durch Hugo Friedrich Kufs
Prävalenz von Kavernomen	Etwa 0.5%
Prävalenz der familiäre Form	Unbekannt
Klinik <ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatisch • Symptomatisch • Epilepsie • Hirnblutungen • Chronische Kopfschmerzen • Fokale neurologische Defizite • Erkrankungsalter 	
Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostikum der Wahl • Solitäre/multiple Läsionen 	
Vererbungsmodus <ul style="list-style-type: none"> • Gene 	
Genprodukte	
Autosomal-dominant CCM1: auf Chromosom 7q21.2 (zu 40%) CCM2: auf Chromosom 7p13-p152 (zu 13–20%) CCM3: auf Chromosom 3q25.2-q27 (zu 40%) CCM1: Krit1 CCM2: Malcavernin	

welche Parameter überhaupt die „Schwere“ der Krankheit angeben. In der aktuellen Arbeit fanden sich wie in unserer früheren Studie keine Hinweise, dass eine der Generationen schwerer erkrankt war, z. B. im Sinne von zunehmender Anzahl von Kavernomen. Eine andere Studie, welche aber nur eine Familie untersuchte, postulierte hingegen eine „inverse Antizipation“, indem sie in der 3. Generation 5–12 Kavernome fand, in der 2. Generation 20 Läsionen und in der 1. Generation >100 Kavernome [16]. Dies dürfte aber eher mit der Tatsache erklärt werden, dass die ältere Generation über die Zeit mehr Kavernome ausbildete, da bei Kavernomen, und insbesondere bei der familiären Form, *De-novo-Bildungen* bekannt sind. Somit bleibt abschließend die Frage nach einem Antizipationsphänomen zwar noch offen, doch handelt es sich am ehesten um einen statistischen Fehler (im Sinne von Sampling-Artefakten).

Genetische Beratung

Bei der Beratung von Familien mit Kavernomen gilt es immer sich einige Daten vor Augen zu halten. Aufgrund des Vererbungsmodus sind theoretisch in einer Familie mit nachgewiesener hereditärer Kavernomatose 50% des Nachwuchses eben-

falls Genträger. Aufgrund der nicht vollständigen Penetranz (ca. 75%) haben somit etwa 37,5% der Nachkommen ebenfalls Kavernome des Zentralnervensystems. Hiervon wiederum darf man etwa 25% als asymptomatisch betrachten, das heißt, vom Nachwuchs werden schlussendlich noch etwa 28% symptomatische Kavernomträger sein. Bei Verdacht auf das Vorliegen von familiären Kavernomen sollte eine humangenetische Beratung unter Einbezug eines in Kavernomen versierten Spezialisten angeboten werden.

Die Frage nach pränataler Diagnostik stellte sich uns bisher wiederholt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden solche jedoch in keinem der großen, in diesem Feld führenden Genetiklabors durchgeführt, und es müssen hier auch vorgängig ethische Überlegungen zu möglichen Konsequenzen wie Schwangerschaftsabbruch angestellt werden.

Ebenfalls häufig wird diskutiert, ab welchem Alter eine neuroradiologische Reihenuntersuchung in einer Familie stattfinden soll. Wir verfolgen die Politik, dass wir asymptomatische „At-risk-Patienten“ erst mit der Pubertät mittels MRI untersuchen. Zum einen umgehen wir so die Schwierigkeit, dass Kleinkinder für ein MRI häufig sediert werden müssen, und zum anderen

berücksichtigen wir auch den neurochirurgischen Aspekt, dass die Operationsindikation bei Kindern eher zurückhaltend gestellt wird.

Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich sagen, dass familiäre Kavernome eine häufige, bisher unterschätzte Entität sind (wesentliche Merkmale derselben finden sich in [Tabelle 1](#)). Deshalb ist bei jedem Kavernompatient eine sorgfältige Familienanamnese zu erheben. Häufig werden Kavernome symptomatisch und erfordern eine operative Behandlung. Bei hereditären Kavernomen lassen sich heute mittels genetischer Untersuchungen der zugrunde liegender Gendefekt bestimmen. Bei diesen Patienten sollte eine genetische Beratung durchgeführt werden.

Korrespondierender Autor

Dr. A. M. Siegel

Neurologische Klinik Zürich,
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Schweiz
E-Mail: adrian.siegel@usz.ch

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

- Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T et al. (2002) Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 25:1-53
- Brunereau L, Levy C, Laberge S et al. (2000) De novo lesions in familial form of cerebral cavernous malformations: clinical and MR features in 29 non-hispanic families. *Surg Neurol* 53:475-483
- Chang DD, Wong C, Smith H et al. (1997) ICAP-1, a novel beta1 integrin cytoplasmic domain-associated protein, binds to a conserved and functionally important NPXY sequence motif of beta1 integrin. *J Cell Biol* 138:1149-1157
- Craig HD, Günel M, Cepeda O et al. (1998) Multilocus linkage identifies two new loci for a Mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet* 7:1851-1858
- Davenport WJ, Siegel AM, Dichgans J et al. (2001) Analysis of the CCM1 gene in families segregating cerebral cavernous malformations: identification of new mutations and identification of extracranial manifestations. *Neurology* 56:540-543
- Del Curling OD Jr, Kelly DL Jr, Elster AD et al. (1991) An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75:702-708
- Detwiler PW, Porter RW, Zabramski JM et al. (1998) Radiation-induced cavernous malformation. *J Neurosurg Forum* 89:167-168
- Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J et al. (1995) A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 4:453-458
- Dupré N, Verlaan DJ, Hand C et al. (2003) Linkage to the CCM2 locus and evidence of genetic heterogeneity in familial cerebral cavernous malformations. *Can J Neurol Sci* 30:122-128
- Fraser FC (1997) Trinucleotide repeats not the only cause of anticipation. *Lancet* 350:459-460
- Gil-Nagel A, Dubovsky J, Wilcox KJ et al. (1996) Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15-cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* 39:807-810
- Günel M, Awad IA, Anson J et al. (1995) Mapping of a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:6620-6624
- Günel M, Awad IA, Finberg K et al. (1996) A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans. *N Engl J Med* 334:946-951
- Günel M, Awad IA, Finberg K et al. (1996) Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation. *Neurosurgery* 38:1265-1271
- Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE et al. (1982) Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period. *Am J Med Genet* 11:147-160
- Horowitz M, Kondziolka D (1995) Multiple familial cavernous malformations evaluated over three generations with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:1353-1355
- Kalimo H, Kaste M, Haltia M (1997) Vascular diseases. In: Graham DI, Lantos PL (eds) *Greenfield's neuropathology*. Arnold, New York, pp 345-347
- Kufs H (1928) Über die hereditäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z Neurol Psychiatr* 113:651-686
- Labauge P, Laberge S, Brunereau L et al. (1998) Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Lancet* 352:1892-1897
- Laberge-le Couteux S, Jung HH, Labauge P et al. (1999) Truncating mutations in CCM1, encoding KRT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 23:189-193
- Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM et al. (2003) Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 73:1459-1464
- Luschka H (1854) Cavernöse Blutgeschwulst des Gehirnes. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie* 6:458-470
- Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA et al. (1995) A Locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in 2 families. *Genomics* 28:311-314
- McCormick WF (1984) Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson CB, Stein BM (eds) *Intracranial arteriovenous malformations*, 1st edn. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 44-63
- Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B et al. (1989) A propos de 131 cas d'angiomas caverneux (cavernomas) du S.N.C., repérés par l'analyse retrospective de 24535 autopsies. *Neurochirurgie (Paris)* 35:82-83
- Penfield W, Ward A (1948) Calcifying epileptogenic lesions: hemangioma calcificans. Report of a case. *Arch Neurol Psychiatr* 60:20-36
- Polymeropoulos MH, Hurko O, Hsu F et al. (1997) Linkage of the locus for cerebral cavernous hemangiomas to human chromosome 7q in four families of Mexican-American descent. *Neurology* 48:752-757
- Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP et al. (1988) Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 319:343-347
- Robinson JR, Awad IA, Little JR (1991) Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75: 709-714
- Russell DS, Rubinstein LJ (1989) *Pathology of tumours of the nervous system*, 5th edn. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 727-790
- Sage MR, Brophy BP, Sweeney C et al. (1993) Cavernous haemangiomas (angiomas) of the brain: clinically significant lesions. *Australas Radiol* 37:147-155
- Sahoo T, Johnson EW, Thomas JW et al. (1999) Mutations in the gene encoding KRT1, a Krev-1/rap1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations. *Hum Mol Genet* 8:2325-2333
- Serebriiskii I, Estojak J, Sonoda G et al. (1997) Association of Krev-1/rap1a with Krt1, a novel ankyrin repeat-containing protein encoded by a gene mapping to 7q21-22. *Oncogene* 15:1043-1049
- Siegel AM (1998) Familial cavernous angioma: an unknown, known disease. *Acta Neurol Scand* 98:369-371
- Siegel AM, Andermann E, Badhwar A et al. (1998) Anticipation in familial cavernous angioma: a study of 52 families from International Familial Cavernous Angioma Study. *Lancet* 352:1676-1677
- Siegel AM, Andermann E, Badhwar A et al. (1998) Anticipation in familial cavernous angioma: ascertainment bias or genetic cause. *Acta Neurol Scand* 98:372-376
- Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE Jr et al. (1986) Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 18:162-172
- Squitieri F, Magliore V, Buzzi MG et al. (2000) Cavernous angiomas of the nervous system in Italy: clinical and genetic study. *Neurol Sci* 21:129-134
- Sure U, Butz N, Schlegel J et al. (2001) Endothelial proliferation, neoangiogenesis and potential de novo generation of cerebral vascular malformations. *J Neurosurg* 94:972-977
- Sure U, Butz N, Siegel AM et al. (2001) Treatment-induced neoangiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 103:29-32
- Verlaan DJ, Davenport WJ, Stefan H et al. (2002) Cerebral cavernous malformations: mutations in Krt1. *Neurology* 58:853-857
- Verlaan DJ, Siegel AM, Rouleau GA (2002) Krt1 missense mutations lead to splicing errors. *Am J Hum Genet* 70:1564-1567
- Verlaan DJ, Laurent SB, Sure U et al. (2004) CCM1 mutation screen of sporadic cases with cerebral cavernous malformations. *Neurology* 62:1213-1215
- Verlaan DJ, Laurent SB, Rochefort DL et al. (2004) CCM2 mutations account for 13% of cases in a large collection of kindreds with hereditary cavernous malformations. *Ann Neurol* 55:757-758
- Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF et al. (1994) The natural history of familial cavernous malformation: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80: 422-432
- Zawistowski JS, Serebriiskii IG, Lee MF et al. (2002) KRT1 association with the integrin-binding protein ICAP-1: a new direction in the elucidation of cerebral cavernous malformations (CCM1) pathogenesis. *Hum Mol Genet* 11:389-396
- Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D et al. (2001) Interaction between krt1 and icap1alpha infers perturbation of integrin beta1-mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation. *Hum Mol Genet* 10:2953-2960
- Zhang XA, Hemler ME (1999) Interaction of the integrin beta1 cytoplasmic domain with ICAP-1 protein. *J Biol Chem* 274:11-19